

Farmakogenomická predikce účinnosti tamoxifenu v léčbě hormonálně dependentních postmenopauzálních žen s karcinomem prsu na základě korelace aktivity CYP2D6 a rozboru genotypu MDR-1 genu pro P-glykoprotein

Soňa Argalácsová¹, Ondřej Slanař², Luboš Petruželka¹

¹Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

²Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a Ústav farmakologie 1. LF UK v Praze

Počáteční stadia karcinomu prsu jsou při dobře vedené terapii v dnešní době již chronicky léčitelným onemocněním. Hormonální terapie je jednou ze základních léčebných modalit hormonálně dependentního karcinomu prsu. Dříve byl zlatým standardem hormonální terapie hormonálně dependentních postmenopauzálních žen antiestrogen tamoxifen. Dnešní konsenzus upřednostňuje v adjuvantní hormonální terapii postmenopauzálních patientek inhibitory aromatáz (IA). Určité procento patientek pokračuje v započaté terapii tamoxifem. Metabolismus tamoxifenu, jeho proměna na účinnou látku – endoxifen a schopnost organismu toto léčivo účinně využít je daná aktivitou enzymů účastnících se jeho metabolismu. Hlavním enzymem zodpovědným za tuto proměnu je CYP 2D6 – člen rodiny cytochromů P450. Role P-glykoproteinu, jako membránového transportéru, který je mimo jiné zodpovědný za transport tamoxifenu do intracelulárního prostředí, nebyla do dnes prozkoumána. Na základě metabolismu tamoxifenu lze předpokládat, že jeho účinnost může být ovlivněna jednak zevními faktory – komedikací inhibitory CYP 2D6, nebo vnitřními faktory – polymorfizmy genů pro CYP2D6 a MDR-1. V předkládaném článku Vám nabízíme naše dosavadní výsledky vlivu výše uvedených faktorů na účinnost tamoxifenu v adjuvantní hormonální terapii postmenopauzálních patientek s lokálním, event. lokálně pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prsu.

Klíčová slova: AmpliChip, tamoxifen, CYP-2D6, MDR-1 gen pro P-glykoprotein, komedikace, farmakogenomika.

Pharmacogenomical prediction of the effect of taxifen in the treatment of hormonal-dependent post-menopausal women with breast cancer based on the correlation of CYP 2D6 activity determined from the polymorphism assessment of its gene and the analysis of gene MDR-1 for P-glycoprotein and concomitant mediation

The initial stages of breast cancer are well treatable nowadays, provided the therapy is appropriate. Hormonal therapy is one of the basic therapeutic modalities for the hormone-dependent breast cancer. Tamoxifen had been the first choice of therapy in hormone-dependent postmenopausal women with breast cancer till lately. The last consensus prefers selective inhibitors of aromatase (IA) in the postmenopausal adjuvant hormonal therapy. A certain percentage of patients continue in started therapy with tamoxifen. Metabolism of tamoxifen in the organism – his change into active substance endoxifen and the ability to utilize tamoxifen is the function of activity of several enzymes. The main enzyme, important during the change from prodrug tamoxifen into its active substance endoxifen is CYP 2D6 – the member of the cytochrome P450 family. The next important part of tamoxifen metabolism and its transport into intracellular compartment is P-glycoprotein. The process of tamoxifen utilisation and its effectivity could be affected by external factor – e.g. concomitant medication with inhibitors of CYP 2D6 or internal factors – polymorphisms of genes for CYP 2D6 or MDR-1 (gene for P-glycoprotein). In this article, we offer our preliminary results of several factors influencing the effect of tamoxifen, extended with new, yet unexplored factor – polymorphism of MDR-1.

Key words: AmpliChip, Tamoxifen, Molecular diagnosis, CYP2D6, MDR-1, P-glycoprotein, Concomitant medication (Comediation), Pharmacogenomic.

Onkologie 2010; 4 (5): 326–331

Úvod

Karcinom prsu je celosvětově nejčastější zhoubný novotvar postihující ženskou část populace. Jeho incidence i prevalence každoročně pozvolna stoupá. Hormonální terapie patří k základním modalitám léčby hormonálně-dependentních karcinomů prsu. Používané rozdělení hormonálně-dependentních karcinomů

prsu do 3 kategorií, které vzniklo na podkladě konsenzu St. Galen 2007, nezohledňuje velkou inter a intra-individuální variabilitu genotypu patientek a stává se, v době individualizace a cílení terapie na pacienta, nedostatečné.

Zlatý standard hormonální terapie minulého století – antiestrogen tamoxifen, byl dle výsledků posledních metaanalýz v adjuvantní

terapii postmenopauzálních patientek nahrazen hormonálními preparáty ze skupiny selektivních inhibitorů aromatáz (IA). Lze pouze předpokládat, že vyšší účinnost IA u postmenopauzálních patientek je výsledkem víceméně fyziologických změn v hormonální produkci po menopauze. Úloha tamoxifenu v hormonální terapii karcinomu prsu plně neskončila. U premenopauzálních

Redakční rada časopisu
a společnost SOLEN
vyhlašují soutěž časopisu

Onkologie

o nejlepší práci publikovanou
v rubrice **sdělení z praxe** v roce 2010



Cena 30 000 Kč

POKyny PRO AUTORY

Rozsah práce: maximálně 6 stran

Členění: souhrn, úvod, vlastní případ, diskuze, závěr, literatura.

Literatura: citace jsou očíslovány a uvedeny v pořadí, v němž se v textu poprvé objevily.

PŘÍKLADY CITACÍ:

1. Hanuš T. Dysfunkce dolních močových cest. In: Dvořáček J. a kol. Urologie. ISV Praha 1998: 1307–1333.
2. Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1997; Suppl 12/98: 1–6.
3. Kolář J, Zídková H. Nárys kostní radiodiagnostiky. Praha: Avicenum 1986. 419 s.
4. Švestka J. Nová (atypická) antipsychotika 2. generace. Remedia 1999; 12 (9): 366–385.

PODMÍNKY SOUTĚŽE

1. Hlavní autor žije a pracuje v České republice.
2. Práce bude publikována v některém z čísel časopisu Onkologie v roce 2010.
3. Práce nebyla zveřejněna nebo nabídnuta k publikaci v jiném odborném časopisu.
4. Všechny práce procházejí před zveřejněním recenzním řízením.

PRÁCI ZAŠLETE

strouhalova@solen.cz
SOLEN, s. r. o.,
Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
bližší informace: tel. 582 330 438

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma





Zkrácený souhrn údajů o přípravku

**BONEFOS koncentrát
pro přípravu infuzního roztoku**
BONEFOS 800 mg potahované tablety
BONEFOS 400 mg tvrdé tablety

Složení: 1 tableta (Bonefos 800 mg) odpovídá 800 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 tableta (Bonefos 400 mg) odpovídá 400 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 ml koncentrátu Bonefos odpovídá 60 mg dinatrii clodronas. **Indikace:** Tablety, tobolky: Léčba hyperkalcemie a osteolyzy způsobené maligním onemocněním. Koncentrát: Léčba hyperkalcemie způsobené maligním onemocněním. **Dávkování a způsob podávání:** Tablety, tobolky: Denní dávka 1600 mg se užívá jednou, nejlépe ráno nalačno. Jednu hodinu poté nepodávat jiné p.o. léky, nejíst a nepít (kromě čisté vody). Během léčby je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin. Neužívat spolu s mlékem, jídlem a léky obsahujícími kalcium a jiné bivalentní ionty. Tablety a tobolky nesmí být drceny a rozpuštěny. Pro léčbu hyperkalcemie způsobené malignitou se doporučuje i.v. klodronát. Při p.o. léčbě by měly být podávány vysoké zahajovací dávky 2400 až 3200 mg denně, které mohou postupně klesat až na 1600 mg denně. Je třeba opatrnosti u pacientů s renální insuficiencí. Koncentrát: i.v. infuze 300 mg klodronátu denně, minimálně 2 hodiny. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 dní. Alternativně jednorázová dávka 1500 mg po dobu 4 hodin. Před léčbou a během ní sledovat renální funkce, hladiny kalcia v séru, zajistit dostatečnou hydrataci. Dávku upravovat dle stupně renální insuficience. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Současná terapie jinými bisfosfonáty. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) zvážit preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby bisfosfonáty. Během léčby by neměly být prováděny invazivní zubní výkony. Pacienti s intolerancí galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Intravenózní podání dávky výrazně vyšší, než je doporučená dávka, může způsobit těžké poškození ledvin zejména tehdy, je-li rychlost infuze příliš vysoká. **Interakce:** Jiné bisfosfonáty, nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, estramustin fosfát, bivalentní ionty (antacida, přípravky železa). **Těhotenství a kojení:** Klodronát by se neměl podávat těhotným ženám s výjimkou, kdy terapeutické výhody převažují rizika, kojícím matkám se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nejsem známy. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté (>1/100 až <1/10) nežádoucí účinky patří: asymptomatická hypokalcemie, průjem, nevolnost, zvracení, zvýšení transamináz obvykle v rámci normálního rozmezí hodnot. V post-marketingových sledovacích byly hlášeny respirační, hrudní a mediastinální poruchy, poruchy ledvin a močových cest a poruchy pohybového systému a pojivové tkáně. **Předávkování:** po i.v. podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, hypokalcemie a poruchy funkce ledvin. Léčba by měla být symptomatická. Vždy je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální funkce a hladinu kalcia v séru. **Skladování:** Tablety: Při teplotě do 30 °C. Tobolky: Při teplotě do 25 °C. Koncentrát: Při teplotě do 30 °C. Chránit před mrazem. **Balení:** 60 potahovaných tablet, 100 tobolek. 1, 4, 5 ampulí o obsahu 25, 25, 5 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bayer Schering Pharma OY, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finsko. **Registrační číslo:** Tablety: 44/291/99-C, tobolky: 44/093/89-S/C, koncentrát: 44/094/89-S/C. **Datum registrace:** Koncentrát, tobolky: 9. 11. 1989. Tablety: 19. 5. 1999. **Datum poslední revize textu:** 23. 12. 2009.

Přípravek je dostupný na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Další informace získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Nexavar 200mg potahované tablety

Složení: Sorafenibum 200 mg (ve formě tosylátu) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2x denně p.o.). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu a krvácivé příhody. Sorafenib by neměli užívat pacienti s těžkým poškozením funkce jater. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů užívajících sorafenib. **Interakce:** Přípravky snižující aciditu, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, doxorubicin, irinotekan, docetaxel. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** O tom, že by přípravek Nexavar ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není zatím nic známo. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ byly průjem, vyrážka, alopecie a palmoplantární syndrom. Zaznamenané abnormality laboratorních testů: hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie, neutropenie, anémie a trombocytopenie. **Předávkování:** Není žádná specifická terapie, v případě potřeby je doporučeno zahájit standardní podpurnou léčbu. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 112 (4x28) tablet v průhledných (PP/Aluminium) blistrech. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Datum registrace:** červen 2006. **Datum revize textu:** 15. 10. 2009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

ANDROCUR-50
ANDROCUR 100

Složení: Cyproteroni acetat 50 nebo 100 mg v 1 tabletě. **Indikace:** U muže: antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty, sexuální deviace*; u ženy: známky androgenizace*. **Dávkování a způsob podávání:** Karcinom prostaty: 1 tableta 2–3x denně. Známky androgenizace: 2 tablety denně. 1–2 tablety 2–3x denně. Komplexní dávkovací schémata naleznete v úplné příbalové informaci o přípravku. **Kontraindikace:** Jaterní onemocnění, žloutenka, nádory jater, kachektizující onemocnění (pokud není příčinou karcinom prostaty), těžké chronické deprese, tromboembolické onemocnění, těžký diabetes s cévními změnami, srpkovitá anémie, těhotenství, kojení, těhotenské opary, přecitlivělost na některou složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby je třeba pravidelně kontrolovat funkce jater, kůry nadledvin a počet červených krvinek. U diabetiků je nutný přísný lékařský dohled. **Interakce:** Mohou nastat s orálními antidiabetiky, inzulinem, ketokonazolem, itraconazolem, klotrimazolem, ritonavirem, rifampicinem, fenytoinem, statiny. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku je kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Léčba může negativně ovlivnit schopnost koncentrace. **Nežádoucí účinky:** U mužů: omezení mužské fertility (k obnově dojde po přerušení léčby), ojediněle zvětšení prsů (po vysazení zmizí); u žen: inhibice ovulace; při vysokých dávkách byly popsány poruchy jaterních funkcí, možné jsou změny tělesné hmotnosti. **Předávkování:** Přípravek lze hodnotit jako prakticky netoxický. Riziko akutní intoxikace se neočekává. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C, v původním obalu. **Balení:** 50 tablet po 100 mg, 20 nebo 50 tablet po 50 mg. **Datum registrace:** ANDROCUR-50: 29. 1. 1974, ANDROCUR 100: 1. 11. 2000. **Datum revize textu:** ANDROCUR-50, ANDROCUR 100: 26. 9. 2007. **Registrační číslo:** ANDROCUR-50: 34/151/73-C, ANDROCUR 100: 34/539/00-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657
www.bayerscheringpharma.cz

žen je tamoxifen nesporně lékem 1. volby. Je nutno si rovněž uvědomit, že IA nejsou vhodné pro všechny nemocné. Přetrvává otázka využití tamoxifenu v dalších liniích hormonální terapie postmenopauzálních pacientek po selhání IA. S ohledem na recentní změnu standardních postupů u postmenopauzálních žen, je nutno připomenout, že v současnosti zůstává na započaté adjuvantní hormonální terapii tamoxifenem cca 1/3 pacientek. Můžeme zatím pouze teoreticky uvažovat o tom, do jaké míry přispívají k vyššímu procentu selhání tamoxifenu u postmenopauzálních pacientek věkem nastřádané faktory snižující účinnost tamoxifenu – tj. vyšší výskyt komorbidit a s nimi související komedikace, stejně jako věkem podmíněné kumulativní změny genotypu, které mohou vést ke snížení účinnosti tamoxifenu. Tyto skutečnosti staví tamoxifen v terapii postmenopauzálních pacientek s hormonálně-dependentním karcinomem prsu do role náhradníka, ale pořád ještě aktivního hráče, který může v boji s nemocí přinést velmi pozoruhodné výsledky, samozřejmě bude-li správně a v pravý čas využitý jeho „herní potenciál“.

Je známo, že tamoxifen má nižší afinitu k estrogenovým receptorům (ER), než jeho aktivní metabolit endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen), který vzniká enzymatickou přeměnou pomocí enzymu CYP 2D6 (enzym z rodiny cytochromů p450). Schopnost proměny tamoxifenu na endoxifen je výrazně modifikována aktivitou tohoto enzymu, která může být ovlivněna geneticky – genotypem CYP 2D6, nebo iatrogeně – přítomností jiných látek/léků, které zvyšují nebo snižují jeho aktivitu (induktory nebo inhibitory). Farmakogenomickými studiemi byly identifikovány aktivní a inaktivní alely CYP2D6 a lze očekávat, že pokud je pacientka nositelem jedné a více inaktivních alel, bude metabolická proměna tamoxifenu a tedy i produkce endoxifenu tamoxifenu snižena a potažmo bude snížen samotný účinek tamoxifenu. Rovněž lze snížený účinek tamoxifenu očekávat v případě komedikace inhibitory CYP2D6, např. některými antidepresivy, antipsychotiky, antihypertenzivy, analgetiky apod. (1–9). Četné studie vlivu polymorfizmů CYP2D6 a komedikace dosud jasnou závislost nepotvrdily. Tento fakt nás vede k závěru, že na efektivitě metabolismu tamoxifenu se budou podílet další, tč. neprozkoumané vlivy. Tamoxifen je do buňky přenášen pomocí efluxní pumpy – P-glykoproteinu (P-gp). Tento přenašeč se účastní na transmembránovém transportu xenobiotik do extracelulárního prostoru a jeho nadměrná aktivita je spojena

s nízkou biologickou dostupností některých substrátů P-gp, ale i s rozvojem mnohočetné lékové rezistence nádorových buněk. Gen kódující tento přenašeč (MDR-1 gen pro P-gp) je v naší populaci vysoce funkčně polymorfní (11). S ohledem na tato fakta lze předpokládat, že by terapeutická účinnost tamoxifenu mohla být vyšší u pacientek s funkčně deficitními alelami genu MDR-1. Tento faktor prozatím u nás ani v zahraničí studován nebyl.

Soubor nemocných a metodika

Projekt byl schválen Etickou komisí VFN. Všechny pacientky vstupují do studie na základě svého přání a svobodné vůle až po pečlivém informování o projektu a podpisu informovaného souhlasu. Práva a povinnosti pacientek vzhledem ke zdravotnickému zařízení zůstanou i po vstupu do této studie nedotčeny dle platných právních předpisů ČR.

Studie probíhá na Onkologické klinice VFN a 1. LF UK v Praze od roku 2008. Je vedená retrospektivně a předpokládaná velikost celkového souboru je 180–200 pacientek.

Do současnosti bylo vyšetřeno 110 postmenopauzálních pacientek léčených na Onkologické klinice VFN a 1. LF UK v Praze pro hormonálně dependentní karcinom prsu (ER ≥ 50 %) 1. linií adjuvantní hormonální terapií antiestrogenem tamoxifenem v letech 1994–2009. Kompletní výsledky pro všechny stanovované polymorfizmy jsou dosud k dispozici u 56 pacientek.

Genotyp CYP 2D6 stanovujeme pomocí mikročipové metody AmpliChip CYP 450 GeneChip (Roche, USA) po izolaci DNA z periferních leukocytů pomocí QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN GmbH, SRN). Dle počtu funkčních alel CYP2D6 stratifikujeme pacientky na 4 skupiny – pomalé metabolizérky CYP2D6 (PM) bez funkční alely genu, střední metabolizérky (IM), které mají jednu funkční alelu (nejčastěji *1) a jednu inkompetentní alelu, extenzivní metatabolizérky (EM), kterých fenotyp je charakterizován dvěma funkčními alelami. Při více než dvou funkčních alelách je pacientce stanoven fenotyp ultra rychlé metabolizérky (UrM). Souběžně s vyšetřením

polymorfizmů CYP 2D6 provádíme vyšetření genu MDR-1 pro P-glykoprotein metodou PCR-RFLP dříve publikovanou metodou (11).

V průběhu studie je u každé pacientky pečlivě zaznamenávána komedikace při terapii tamoxifenem s důrazem na inhibitory CYP2D6, histologická a molekulárně-biologická charakteristika nádoru (G, imunohistochemie – estrogenové receptory (ER) a progesteronové receptory (PR), Ki-67, Her-2/neu) a stadium nemoci. Data ohledně průběhu terapie a vývoji nemoci (CR, event. relaps nemoci) jsou aktualizovaná v pravidelných 3měsíčních intervalech. V našem dosavadním souboru jsme využili pouze základní statistiky, kompletní soubor bude definitivně statisticky zpracován a výsledky polymorfizmů genů pro CYP 2D6 a MDR-1 budou korelovány s dobou bez známek onemocnění (DFS) a event. časem do relapsu onemocnění (TTR).

Výsledky

Z 56 pacientek byla terapie tamoxifenem změněna z důvodu nežádoucích účinků u 20 pacientek (36 %), z toho u 14 pacientek pro gynekologické komplikace terapie (hyperplazie endometria) s mediánem výskytu těchto komplikací 16 měsíců po zahájení terapie tamoxifenem. U 6 pacientek byla nutná změna hormonální terapie pro vaskulární komplikace léčby (flebotrombózy a plicní embolie) s mediánem výskytu 24,5 měsíců po zahájení terapie tamoxifenem. U 9 pacientek jsme při terapii tamoxifenem zaznamenali systémový nebo lokoregionální relaps základního onemocnění, medián času bez známek onemocnění (mDFS) byl 39,7 měsíce.

V tomto prozatímním souboru jsme na základě polymorfizmů CYP2D6 provedli stratifikaci pacientek na ultra-rychlé metabolizérky (UrM) – 1,8 % (1 pacientka), extenzivní metabolizérky (EM) – 37,6 % (21 pacientek), střední metabolizérky (IM) – 44,6 % (25 pacientek) a pomalé metabolizérky (PM) – 16 % (9 pacientek). Tato distribuce genotypů v našem prozatímním souboru odpovídá běžně uváděné stratifikaci genotypů v evropské populaci (tabulka 1). Nejčastější variantní alelou s kompletním funkčním deficitem byla alela CYP2D6*4. Průměrná délka terapie

Tabulka 1. Stratifikace pacientek podle polymorfizmů CYP2D6 v našem souboru a průměrné evropské populaci (11)

	Náš prozatímní soubor			Evropská stratifikace [%]
	POČET [més.]	[%]	Prům. délka TMX	
Ur M	1	1,8	47	1
EM	21	37,6	33	49
IM	25	44,6	28,7	43
PM	9	16	30,8	7

tamoxifenem u ultrarychlých a extenzivních metabolizérek byla 33,6 měsíců, zatímco ve skupině středních a pomalých metabolizérek byla stanovena průměrná doba užívání tamoxifenu na 30,2 měsíce.

V genu MDR-1 bylo v exonu 26–19% homozygotů (11 pacientek) pro variantní alelu TT 3435, 29% (16 pacientek) homozygotních nosiček alely CC3435 a 52% (29 pacientek) heterozygotů CT 3435. Pro polymorfismus exonu 21 jsme detekovali 36% (20 pacientek) homozygotních pro wild-type alelu, 19% (11 pacientek) homozygotních pro variantní alely a 45% (25 pacientek) heterozygotních pro jednu wild-type alelu a jednu variantní alelu. Distribuce genotypů v souboru odpovídala normálnímu rozložení v naší populaci i Hardy-Weinbergově rovnováze. Pacientky s genotypem CC3435 byly v průměru léčeny tamoxifenem 32,3 měsíců, pacientky s genotypem CT3435 31,9 měsíců a pacientky s genotypem TT3435 v průměru 34 měsíců. Homozygotky pro wild alelu G2677T/A byly v průměru léčeny tamoxifenem 33,4 měsíců, homozygotky pro variantní alely 30,6 měsíců a heterozygotky 31,4 měsíců. V našem prozatimním souboru není naznačen zřejmý vliv genu MDR-1 na délku terapie tamoxifenem. Souhrnné výsledky vyšetření polymorfizmů genu MDR-1 jsou znázorněny v tabulce 2.

Souběžně s genetickými analýzami jsme analyzovali komedikaci pacientek v době terapie tamoxifenem. V našem souboru 56 pacientek užívalo 16 pacientek (tj. 28,6%) společně s tamoxifenem komedikaci inhibitory CYP2D6, nejvíce antidepresiva floxetin, citalopram, sertralín, dále antagonisté H1 receptorů, metoclopramid a ranitidin. Průměrná délka užívání tamoxifenu u pacientek, u kterých přidružená medikace neobsahovala inhibitory CYP2D6, byla 32,6 měsíců, zatímco u pacientek s komedikací obsahující minimálně jeden inhibitor CYP2D6 byla průměrná délka léčby tamoxifenem 28,9 měsíců. Po stratifikaci pacientek, které měly v komedikaci minimálně jeden inhibitor CYP2D6, do 2 skupin – dobré metabolizérky (EM + UrM) a metabolizérky s funkčním deficitem CYP2D6 (IM + PM) zjistíme, že ve skupině dobrých metabolizérek je průměrná doba užívání tamoxifenu delší, ve srovnání s druhou skupinou pacientek s funkčním deficitem CYP2D6, o 7,7 měsíců (33,2 měsíce vs. 25,5 měsíce). Prodloužení užívání tamoxifenu u pacientek bez komedikace inhibitory CYP2D6 si vysvětlujeme jednak snížením efektivity a jednak zvýšením nežádoucích účinků tamoxifenu u pacientek s iatrogeně navozenou poruchou funkce způsobenou inhibitory

Tabulka 2. Vyšetření polymorfizmů genu MDR-1 v exonu 21 a 26 v korelaci s délkou terapie tamoxifenem

	POČET	[%]	Průměrná délka terapie tamoxifenem [měsíce]
Exon 26 – pozice C/T3435			
Homozygot TT3435	11	19	34
Heterozygot Tc3435	29	52	31,9
Homozygot CC3435	16	29	32,3
Exon 21 – G2677T/A			
Homozygot – wild alela	20	36	33,4
Heterozygot	25	45	31,4
Homozygot – var. alela	11	19	30,6

Tabulka 3. Přehled DFS, komedikace a hodnocení polymorfizmů CYP 2D6 a MDR-1 u pacientek, u kterých selhala adjuvantní hormonální terapie tamoxifenem v 1. linii

č. p.	DFS [měs.]	Komedikace inh. CYP2D6	CYP 2D6	Polymorfizmus MDR-1	
				exon 21	exon 26
1.	9	+	IM	homozygot-wild	heterozygot
2.	32	0	IM	heterozygot	heterozygot
3.	5	0	EM	homozygot-var.	homozygot CC3435
4.	16	+	EM	homozygot-var.	homozygot CC3435
5.	30	0	EM	heterozygot	heterozygot
6.	60	+	EM	homozygot-wild	homozygot TT3435
7.	8	+	PM	homozygot-wild	heterozygot
8.	107	0	EM	homozygot-wild	homozygot TT3435
9.	90	0	IM	homozygot-wild	homozygot TT3435

CYP2D6. Statistické zhodnocení významnosti tohoto jevu bude nutno prozkoumat na větším souboru pacientek.

V další fázi jsme se zaměřili na skupinu pacientek, u kterých adjuvantní hormonální terapie tamoxifenem v 1. linii selhala (tj. byl u nich zaznamenán lokoregionální nebo systémový relaps nemoci v průběhu, nebo po ukončení terapie tamoxifenem). Z 56 pacientek selhala terapie tamoxifenem u 16% (9 pacientek), DFS (disease free survival – čas bez známek onemocnění) těchto pacientek byl 39,7 měsíce. V tabulce 3 jsou zaznamenány vztahy DFS, komedikace inhibitory CYP 2D6 a polymorfizmů genů CYP 2D6 a MDR-1 u jednotlivých pacientek. S ohledem na současný malý soubor progredujících pacientek nelze tč. výsledky statisticky hodnotit. Je zřejmé, že 50% zastoupení metabolizérek s funkčním deficitem CYP2D6 (PM + IM) koreluje se stejným zastoupením PM+IM v celém dosavadním souboru i v průměrné evropské populaci. DFS hodnocený ve skupině progredujících pacientek s funkčním deficitem CYP2D6 (IM + PM) není významně nižší než průměrná délka užívání tamoxifenu v celém prozatimním souboru (34,8 měs. vs. 30,2 měs). Velmi zajímavé výsledky se nám črtají ve skupině progredujících pacientek s ohledem na komedikaci inhibitory

CYP2D6 souběžně s terapií tamoxifenem. Ve skupině progredujících pacientek bylo identifikováno 50% pacientek, které v průběhu terapie tamoxifenem užívaly jeden nebo více inhibitorů CYP2D6, naproti 16% pacientek s komedikací těmito inhibitory v celém prozatimním souboru. DFS u progredujících pacientek s komedikací inhibitory CYP2D6 je ve srovnání s DFS v celém souboru progredujících pacientek kratší o 16,4 měsíce (23,3 měsíce vs. 39,7 měsíce). Tyto výsledky naznačují pravděpodobný významný podíl iatrogeně podmíněné inhibice CYP2D6 na účinnosti terapie tamoxifenu a již nyní nás zajímá, zda definitivní statistické zpracování tento efekt vlivu inhibitorů CYP2D6 na účinnost tamoxifenu potvrdí. Při hodnocení polymorfizmů MDR-1 ve skupině progredujících pacientek jsme zaznamenali vyšší výskyt inaktivujících polymorfizmů exonu 26 v souboru progredujících pacientek v porovnání s průměrnou populací (66,6% vs. 81%) a naopak nižší výskyt inaktivujících polymorfizmů v exonu 21 v souboru progredujících pacientek v porovnání s průměrem celé populace (44,4% vs. 65%). Tyto rozdíly připisujeme dosavadnímu malému hodnocenému souboru. V exonu 26 jsme pozorovali zkrácení DFS pro heterozygotky a inaktivující homozygotky CC3435 ve srovnání s DFS všech

progredujících pacientek o 23,1 měsíci (16,6 měs. vs. 39,7 měs.). U polymorfismů v exonu 21 jsme ve skupině pacientek s inaktivující mutací (heterozygotky, event. homozygotky pro variantní alely) pozorovali rovněž zkrácení DFS proti DFS celého souboru o 18,9 měsíci (20,8 měs. vs. 39,7 měs.).

Diskuze a závěr

V posledních letech probíhá v zahraničí několik prospektivních i retrospektivních studií zkoumajících efektivitu terapie tamoxifenem s ohledem na aktivitu CYP 2D6. Koordinací velké části těchto studií se zabývají experti z organizace COBRA (Consortium on Breast Cancer Pharmacogenomics) (1). Část z nich prokazuje zvýšený výskyt relapsů onemocnění u pacientek, které nesou jednu nebo více inaktivních alel genu pro CYP 2D6 a jsou tedy střední nebo pomalé metabolizérky (IM nebo PM). Další studie rozšířené i o sledování přidružené medikace rovněž potvrzují vliv snížení aktivity CYP2D6 v přítomnosti komedikace s inhibitory tohoto enzymu (2–7). Další studie tyto vlivy nepotvrzují. Je zřejmé, že efektivita tamoxifenu v organismu bude podmíněna i dalšími, dosud neprozkoumanými vlivy. Polymorfismus genu MDR-1 pro P-glykoprotein, dle našeho vědomí zatím studován nebyl. V poslední době je diskutována

i otázka dalších možných faktorů (VEGFR, TGF aj.) při selhání hormonální terapie karcinomu prsu.

Z prozatímních výsledků naší studie se jeví vliv polymorfismů MDR-1 genu a komedikace inhibitory CYP2D6 v průběhu terapie tamoxifenem jako zásadnější, než samotný vliv polymorfismů CYP2D6. Dále naše výsledky naznačují, že selhání efektivity tamoxifenu je spíše funkcí souhry všech zkoumaných faktorů s různou silou jednotlivých zkoumaných parametrů. Při detailním rozboru prozatím malého souboru progredujících pacientů se ukazuje, že pacientky s komedikací inhibitory CYP2D6 mají významně zkrácený DFS, a tedy progredují významně rychleji. Dále je zřejmé podstatné zkrácení m DFS u inaktivujících polymorfismů obou zkoumaných exonů MDR-1. S napětím čekáme na výsledky dalších pacientek a konečné statistické zpracování celého souboru, o kterém Vás budeme v příštím roce informovat.

*Projekt je podpořen účelovou podporou
MZ ČR: IGA 08/09, N 10563-3.*

Literatura

1. Hayes DF, Stearns V, Rae J, et al. A Model Citizen? Is Tamoxifen More Effective Than Aromatase Inhibitors if We Pick the Right Patients? JNCI., 2008; 100(9): 610–612.
2. Goetz MP, Rae JM, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. J. Clin. Oncol. 2005; 23(36): 9312–9318.

3. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2007; 101(1): 113–121.
4. Nowell SA, Ahn J, et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolising enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2005; 91(3): 249–258.
5. Schroth W, Antoniadou L, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP 2D6 and CYP 2C19 genotypes. J Clin Oncol. 2007; 25(33): 5187–5193.
6. Kiyotani K, Mushioka T, et al. Impact of CYP 2D6 *10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. Cancer Sci. 2008; 99(5): 995–999.
7. Punglia RS, Burstein HJ, Winer EP, et al. Pharmacogenomic variation of CYP 2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modeling analysis. J Natl. Cancer Inst. 2008; 100(9): 642–648.
8. Wegman P, Elingrami S, et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, UGT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. Breast Cancer Res. 2007; 9(1): 7.
9. Wegman P, Vainikka L, Stal O, et al. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2005; 7(3): 284–290.
10. Callaghan R, Higgins CF. Interaction of tamoxifen with the multidrug resistance P-glycoprotein. British journal of cancer 1995; 71(2): 294–295.
11. Pechandová K, Buzková H, Slanař O, et al. Efluxní transmembránový transporter – P-glycoprotein. Klin. Biochem. Metab. 2006; 4: 196–201.

MUDr. Soňa Argalácsová

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
argi@centrum.cz
